

Insulinoterapia

Rosa Arménia Campos¹

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus é uma das doenças crónicas mais prevalentes na idade pediátrica e a sua abordagem deve ter como principais objectivos a prevenção e tratamento das complicações agudas e crónicas da doença, assim como a melhoria da qualidade de vida do diabético, através de uma educação eficaz que se baseia no estilo de vida e na terapêutica com Insulina.

A autora faz uma abordagem sobre a insulinoterapia na criança diabética, realçando a importância no controlo metabólico dos regimes intensivos com múltiplas administrações diárias de insulina com as insulinas da nova geração, os análogos de insulina.

Nascer e Crescer 2011; 20(3): S182-S184

A descoberta da insulina em 1921 por Frederick Banting e seus colegas da Universidade de Toronto foi um dos acontecimentos mais importantes da Medicina do século passado. Desde então e ao longo destas últimas 9 décadas, a terapêutica com insulina tem procurado evoluir fundamentalmente em 2 sentidos: na purificação da insulina e no modo de acção e de administração da insulina.⁽⁶⁾

A purificação da insulina, sem dúvida que foi um dos objectivos conseguido com sucesso; a utilização de extractos pancreáticos de boi e de porco nos primeiros anos deu lugar, no início da década de 80, à utilização da insulina recombinante humana obtida por técnicas de engenharia genética, eliminando virtualmente os fenómenos alérgicos relacionados com o tratamento e outros efeitos indesejáveis com a lipoatrofia imuno-mediada.^(5,6)

Quanto ao modo de acção da insulina, também temos assistido a progressos importantes: nos anos 30 foram desenvolvidos os primeiros preparados de longa acção através da adição de zinco e protamina, permitindo prolongar a sua duração de acção e reduzir o número de injeções necessárias, tornando populares os esquemas terapêuticos com 1 só injeção diária, sem a utilização da insulina regular. Pelos anos 50, quando a protamina neutral de Hagedon (NPH) e a insulina zinco (Lenta) foram introduzidas, os regimes terapêuticos mais utilizados mundialmente passaram a ser os de 2 ou mais injeções diárias,

utilizando a NPH e a insulina regular. Mais tarde, em meados da década de 90, surgem os análogos de insulina (primeiro são comercializados os análogos de acção rápida e a partir do ano 2000 surgem no mercado os análogos lentos), caracterizados por apresentarem um perfil de acção muito mais próximo da insulina endógena, possibilitando uma maior flexibilização dos regimes de tratamento com insulina, tornando menor o risco de hipoglicemia e melhorando o controlo metabólico do doente.^(5,6)

Em relação à forma de administração da insulina, de momento a via parentérica é a única possível, embora avanços tecnológicos tenham permitido a utilização de dispositivos de administração de insulina que a tornam mais confortável e quase indolor (canetas injectoras, agulhas microfinas, bombas perfusoras de insulina)

Mais recentemente foram criadas expectativas em relação a outras formas de administração da insulina, tal como a via inalatória que já foi descontinuada, assim como a via oral, ainda em fase de investigação.

Se na Diabetes Mellitus tipo 1 a terapêutica com insulina é indiscutível, também na Diabetes Mellitus tipo 2 tem assumido cada vez mais importância (na falência da terapêutica oral, nas intercorrências médicas ou cirúrgicas e nas complicações da doença); outra indicação formal da terapêutica com insulina é a Diabetes Gestacional.

Para um metabolismo adequado dos hidratos de carbono o pâncreas utiliza uma secreção contínua de insulina entre as refeições e durante a noite, em resposta à produção de glicose pelo fígado em jejum (secreção basal) e uma secreção aguda em resposta à ingestão dos alimentos (secreção estimulada). O objectivo do tratamento com insulina será imitar, o mais possível, a secreção fisiológica de insulina pelo pâncreas normal (regime basal-bólus).^(2,5,6)

De acordo com a sua farmacocinética podemos classificar as insulinas mais usadas em Pediatria em 2 grandes grupos (Figura 1): Insulinas Tradicionais (Regular, NPH, Insulina-Zinco) e Análogos de Insulina (Lispro, Aspart, Glulisina, Largin e Levemir). As insulinas tradicionais como a Insulina Regular (ex: Actrapid®, Humulin Regular®, Insuman Rapid®) e a Insulina NPH (ex: Insulatard®, Humulin NPH®, Insuman Basal®) têm um perfil farmacocinético e farmacodinâmico que as tornam limitadas do ponto de vista de eficácia. A NPH, quando usada como insulina basal tem o inconveniente de ser demasiado rápida, com um pico de acção importante às 3-4 horas da sua administração e, por isso causadora de hipoglicemias; apresenta ainda uma semi-

¹ Unidade de Endocrinologia CHVNG/E

-vida demasiado curta o que obriga geralmente à administração de 2 ou mais injeções diárias e apresenta uma grande variabilidade de absorção e acção. A Insulina Regular quando utilizada como bólus apresenta um início de acção demasiado lento (obrigando à sua administração 30 minutos antes da refeição), um pico tardio e uma semi-vida longa, determinando frequentemente hipoglicemias entre as refeições.^(2,4,5,6)

Insulina	Início de acção	Pico de acção	Duração da acção
TRADICIONAIS			
Regular	30-45 min	1-3 h	5-6 h
NPH	1-2 h	3-6 h	8-10h
Insulina-Zinco	2-4 h	4-12 h	12-20 h
ANÁLOGOS			
Lispro	10-15 min	30-90 min	2-3 h
Aspart	15-20 min	40-90 min	3-4 h
Glulisina	10-15 min	30-90 min	2-3 h
Glargina	90 min	pouco	20-24 h
Detemir	90-120 min	pouco	12-20 h

Figura 1

Para obviar os inconvenientes do tratamento com as insulinas tradicionais surgiu na década de 90 uma nova geração de insulinas, os Análogos, obtidos por modificações na sua formulação galénica mediante técnicas de engenharia genética, com o objectivo de tornar muito mais rápida a insulina regular e muito mais lenta a insulina NPH (5,6) (Figura 2)

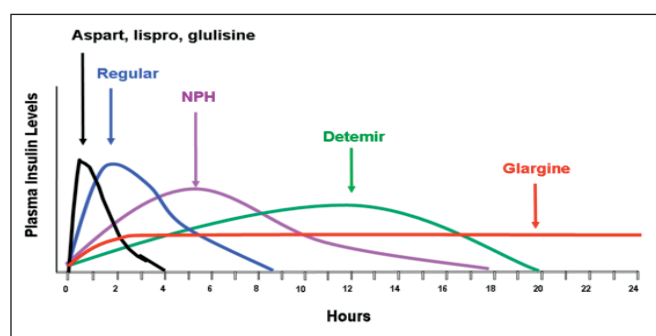


Figura 2

Os Análogos de insulina lenta que dispomos são a insulina Glargina (Lantus®) e a insulina Detemir (Levemir®). As modificações sofridas na molécula de insulina alteram o seu perfil farmacocinético, prolongando a sua duração de acção e mantendo estáveis as concentrações de insulina durante 24 horas e por

isso tendem a substituir a NPH. Apresentam menor variabilidade e um perfil mais estável e previsível. As principais diferenças entre estes 2 análogos lentos são que a duração de acção da insulina Detemir é directamente proporcional à dose, obrigando por vezes a 2 doses diárias e que a sua acção mitogénica parece ser menor que a da Glargina, pela sua menor afinidade com a IgF1. Esta afinidade pela IgF1 compromete a segurança dos análogos de acção lenta, não devendo ser utilizados em crianças com menos de 6 anos.⁽⁵⁾

Os Análogos de insulina rápida disponíveis em Portugal são a insulina Lispro (Humalog®) e a insulina Aspart (Novorapid®); a Insulina Glulisina (Apidra®) foi descontinuada no nosso país durante o Verão de 2011. As modificações realizadas na molécula de insulina para obter estes análogos tornam-nos com um início de acção muito mais rápido e semi-vida mais curta, permitindo a sua administração apenas 5-10 minutos antes da refeição (e após a refeição, na criança mais pequena) e diminuindo o risco das hipoglicemias tardias pós-prandiais. Tal permite uma maior liberdade e flexibilidade de movimentos contribuindo para uma melhor qualidade de vida do jovem diabético.^(2,3,5)

Na Diabetes Mellitus tipo 1 os esquemas terapêuticos com insulina devem ser individualizados e adaptar-se quer ao perfil glicémico do doente como ao seu estilo de vida. No entanto, vários estudos são a favor da utilização dos análogos de insulina em regimes terapêuticos intensivos com múltiplas administrações diárias (Figura 3), uma vez que reduzem a frequência das hipoglicemias nocturnas, melhoram os controlos pós-prandiais da glicemia assim como a qualidade de vida dos doentes.^(1,5)

Regime	Pequeno-Almoço	Almoço	Lanche	Jantar	Ceia
1	R + NPH	R		R	NPH
2	R	R		R	NPH
3	AR	AR	AR	AR	AL
4	AR + AL	AR	AR	AR	
5	AR + AL	AR	AR	AR + AL	

Figura 3

Nos regimes de múltiplas administrações diárias com análogos de insulina é necessário calcular as necessidades diárias de insulina que, de acordo com a idade, estadiu puberal, peso e anos de evolução da doença, podem variar desde 0,5 a 1,5 U/ Kg/dia; cerca de 50% da dose diária total de insulina deve ser administrada como análogo lento, em uma só dose diária no caso da utilização de Glargina ou em 1 ou 2 doses diárias se utilizarmos a insulina Detemir; os restantes 50% devem ser administrados como análogos rápidos 10-15 minutos antes das refeições; o bólus de análogo rápido de insulina a administrar deve contemplar a quantidade de hidratos de carbono da refeição e também a correcção da hiperglicemia pré-prandial.^(1,2,4,5)

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is one of the most prevalent chronic diseases in pediatric ages, and its handling should take into account not only the prevention and treatment of acute and chronic complications, but also the improvement of the patient's quality of life, through an efficient educational process based on lifestyle changes and Insulin therapy.

The author depicts insulin therapy in diabetic children, highlighting the importance of a strict metabolic control of the intensive regimes with multiple daily insulin administrations, with use of new generation insulin analogues.

Nascer e Crescer 2011; 20(3): S182-S184

BIBLIOGRAFIA

1. Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (suppl.12): 82-99
2. Hartman I. Insulin Analogs: Impact on Treatment Success, Satisfaction, Quality of Life, and Adherence. Clinical Overview. *Clinical Medicine & Research*. 2008; Vol.6;Nº2: 54-67
3. McCulloch DK. Insulin therapy in type 1 diabetes mellitus. UpToDate 2010. <http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=diabetes/4529&view=print> [25-11-2010]
4. Sáez de la Fuente J, Granja Berna V, Ferrari Piquero JM, Valero Zanuy MA, López-Coterilla AHT. Tipos de insulino-terapia. Revisión. *Rev Clin Esp*. 2008;208(2): 76-86
5. Tapia Ceballos L. Nuevas insulinas. Actualización. *Anales de Pediatría*. 2009;70(1): 65-71
6. Hirsch I B. Insulin Analogues. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352: 174-83